

## BAZI ENTEROBACTERIACEAE TÜRLERİNE ERTAPENEMİN İN-VİTRO ETKİNLİĞİ

İlkay KARAOĞLAN\*, Yasemin ZER\*\*, Aynur SÜNER\*, Mustafa NAMIDURU\*

\*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, GAZİANTEP

\*\*Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, GAZİANTEP

### ÖZET

Yeni bir karbapenem grubu antibiyotik olan ertapenemin *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus spp.* suşlarına in-vitro etkinliği belirlenmiştir. Bakterilerin tanımlanması klasik yöntemler ve Vitek2 tam otomatik bakteri tanımlama sistemi ile, antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile, GSBL enzimi de çift disk sinerji yöntemi ile araştırılmıştır. Çalışma 81'i (% 62) *E.coli*, 39'u (% 30) *K.pneumoniae* ve 10'u (% 8) *Proteus spp.* olarak tanımlanan toplam 130 suş ile yapılmıştır. Bakterilerden 98'i (% 75) yatan hastalardan, 32'si (% 25) poliklinik takibinde olan hastalardan izole edilmiştir. Suşlarda karbapenemler dışındaki antibiyotiklere yüksek direnç oranları tespit edilmiştir. Yatan hastalardan izole edilen 60 *E.coli* suşunun 40'unda (% 67), 33 *K.pneumoniae* suşunun 19'unda (% 58); poliklinik hastalarından izole edilen 21 *E.coli* suşunun 9'unda (% 43) ve 6 *Klebsiella* suşunun 2'sinde (% 33) GSBL pozitifliği saptanmıştır. İzole edilen 10 *Proteus spp.* suşunda GSBL pozitifliğine rastlanmamıştır. GSBL pozitif *K.pneumoniae* suşlarından 1'i ve GSBL pozitif *E.coli* suşlarından 1'i imipenem dirençli olarak bulunmuştur. İmipenem direnci bulunan suşlar ertapeneme de dirençli olarak saptanmıştır. Ayrıca GSBL pozitif, imipeneme duyarlı 2 *E.coli* suşu da ertapeneme dirençli bulunmuş, böylece hepsi GSBL pozitif 4 suşta (% 3) ertapenem direncine rastlanmıştır.

Ertapenem in-vitro olarak *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarına yüksek oranda etkili bulunmuş, bu bakteriler ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde iyi bir alternatif olabileceğini düşünülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** ertapenem, *Escherichia coli*, GSBL, *Klebsiella pneumoniae*

### SUMMARY

#### In-vitro Activity of Ertapenem to Some Enterobacteriaceae Species

The aim of this paper is to determine the in-vitro activity of ertapenem, a new carbapenem, for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus spp.* isolates. The bacteria were identified by Vitek2 microbial identification system and conventional methods, antimicrobial susceptibility tests were performed by disk diffusion method according to CLSI and isolates were examined for ESBL by double disk synergy test.

Of 130 clinical isolates, 81 were *E.coli* (62 %), 39 were *K.pneumoniae* (30 %) and 10 were *Proteus spp.* (8 %). Of these strains, 98 (75 %) were isolated from hospitalized patients and 32 (25 %) from outpatients.

High resistance rates were found for all antibiotics except carbapenems. Forty (67 %) of 60 *E.coli* strains, 19 (58 %) of 33 *K.pneumoniae* strains isolated from hospitalized patients and 9 (43 %) of 21 *E.coli* strains, 2 (33 %) of 6 *K.pneumoniae* strains isolated from outpatients were detected as ESBL producers. None of 10 *Proteus spp.* strains produced ESBL. Imipenem resistance was detected in 1 *E.coli* and 1 *K.pneumoniae* strains, both of which were ESBL positive. These two imipenem resistant isolates were also ertapenem resistant. In addition, 2 other ESBL positive *E.coli* isolates were also found resistant to ertapenem; so as a total, 4 ESBL positive isolates (3 %) were resistant to ertapenem.

Ertapenem demonstrated in-vitro potent activity against *E.coli* and *K.pneumoniae*. Ertapenem may be a good alternative for the therapy of infections due to ESBL producing *E.coli* and *K.pneumoniae* strains.

**Keywords:** ertapenem, ESBL, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*

**Yazışma adresi:** İlkay Karaoğlan. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, GAZİANTEP

Tel.: (0342) 360 60 60/76566

e-posta: ikaraoglan10@yahoo.com

Alındığı tarih: 05.09.2008, revizyon kabulü: 26.09.2008

## GİRİŞ

Beta-laktamaz enzimleri ile antibiyotiğin inaktivasyonu özellikle Gram negatif bakterilerin beta-laktam antibiyotiklere karşı dirençte en sık kullandıkları savunma mekanizmasıdır<sup>(11)</sup>. Genişlemiş spektrumlu sefalosporinlerin özellikle nozokomiyal kökenli Gram negatif infeksiyonlarda yaygın biçimde kullanımı bu antibiyotiklere karşı bakterilerin etkili enzim üretmelerine yol açmıştır. Oksiimino aminotiozil sefalosporinler (sefotaksim, seftriakson, seftazidim) ve aztreonam gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin hidrolizine yol açan beta-laktamazlar genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar (GSBL) olarak adlandırılmışlardır<sup>(1)</sup>. Günümüzde sayıları hızla artmış ve 200'ü aşmış GSBL tanımlanmıştır<sup>(1,6)</sup>. GSBL kromozomal veya plazmid aracılıklı olabilir<sup>(23)</sup>. GSBL pozitif bakterilerde oluşan infeksiyonların tedavisinde beta-laktam dışı antibiyotikler teorik olarak kullanılabilir gibi düşünülse de pratikte bu pek mümkün olmamaktadır<sup>(19)</sup>. Plazmid aracılıklı GSBL aktarılabilir özelliktedir ve aynı plazmid aminoglikozid, trimetoprim, sülfonamid, tetrasiklin, kloramfenikol ve kinolon grubu antibiyotiklere karşı da direnç genleri taşıyabilir<sup>(21)</sup>. GSBL üreten bakteriler ile meydana gelen infeksiyonların tedavisinde sonuç olarak karbapenemler ilk seçenek olmuştur<sup>(1,3,5)</sup>. Karbapenemlerin yaygın kullanımı enterik bakterilerde GSBL enziminin gittikçe yaygınlaşmasına ilaveten *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. gibi bakterilerde de direnç oranlarında artışa ve bu bakteriler ile oluşan ağır nozokomiyal infeksiyonların tedavisinin daha da zorlaşmasına sebep olabilmektedir<sup>(1,22)</sup>.

Ertapenem, uzun etkili 1-β-metil karbapenemdir. Gram pozitif, Gram negatif aerobik ve anaerobik patojenleri de içeren geniş bir etki spektrumuna sahiptir<sup>(13,17,28)</sup>. Diğer karbapenemlerden imipenem ve meropenemin aksine *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.'e karşı kısıtlı in-vitro aktiviteye sahipken GSBL ve/veya AmpC-tipi beta-laktamaz üreten türler de dahil olmak üzere *Enterobacteriaceae* ailesine karşı etkilidir<sup>(16,17,24,28)</sup>. Klinik çalışmalarla 1 g/gün parenteral uygulamalar etkili ve güvenilir bulunmuştur<sup>(24)</sup>. Komplike intraabdominal infeksiyonlarda, komplike deri ve yumuşak

doku infeksiyonlarında, toplumdan kazanılmış pnömonide, akut pelvik infeksiyonlarda, komplike üriner sistem infeksiyonlarında kullanım endikasyonu mevcuttur<sup>(16,17,24)</sup>.

Türkiye'de yeni klinik kullanım izni almış olan ertapenemin çeşitli *Enterobacteriaceae* türlerine karşı in-vitro etkinliğinin test edilmesi ve kullanımının yaygınlaşmasından sonra yapılacak çalışmalarda başlangıç verileri olması amacı ile bu çalışma yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, hastanemiz merkez laboratuvarına Haziran 2008'de gönderilen hastanede yatmakta olan veya polikliniklere başvuran hastalara ait, kan, balgam, bronkoalveoler lavaj sıvısı (BAL), yara sürüntüsü, derin trakeal aspirat, idrar örneklerinden izole edilen *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *Proteus* suşları ile prospektif olarak yapılmıştır.

Bakterilerin tanımlanması klasik yöntemler ve Vitek2 (bioMerieux) tam otomatik bakteri tanımlama sistemi ile yapılmıştır. Kan kültürleri BacT-Alert 3D (bioMerieux) tam otomatik kan kültürü cihazında takip edilmiştir.

Tanımlanan bakterilerin antibiyotik duyarlılık testleri CLSI kriterlerine uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile Oxoid marka diskler kullanılarak yapılmıştır. Ampisilin, amikasin, gentamisin, aztreonam, sefepim, sefazolin, sefotetan, seftriakson, siprofloksasin, levofloksasin, imipenem, piperasilin-tazobaktam, tobramisin ve trimetoprim-sülfametoksazole karşı bakterilerin in-vitro etkinliği test edilmiştir. Ertapenemin etkinliği de 10 µg etken madde içeren diskler kullanılarak disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır. 15 mm ve daha küçük inhibisyon zonları dirençli, 19 mm ve daha büyük değerler duyarlı olarak değerlendirilmiştir<sup>(8)</sup>.

**GSBL enziminin araştırılması:** Bakterilerde GSBL enziminin varlığı çift disk sinerji testi ile araştırılmıştır. Çift disk sinerji testinde, disk difüzyon yönteminin standartları kullanılmıştır. Mueller-Hinton agarının merkezine amoksisilinklavulanik asit (20/10 µg) diski ve bu diskin etrafına merkezden merkeze uzaklıkları 20 mm olacak şekilde seftriakson (30 µg), sefotaksim (30

µg), seftazidim (30 µg) ve aztreonam (30 µg) diskleri dispenser ile yerleştirilmiştir. Plaklar 18-20 saat süreyle 35°C'de inkübe edilmiştir. Disklerden herhangi birinin inhibisyon zonunun amoksisilin-klavulanik asit diskine bakan kısmında genişleme olması GSBL pozitifliği olarak değerlendirilmiştir<sup>(27)</sup>. Çalışmada *E.coli* ATCC 25922 suşu kontrol suşu olarak kullanılmıştır.

İstatistik veriler SPSS programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 130 suşun 98'i (% 75) hastanede yatan hastalara, 32'si (% 25) ayaktan başvuran poliklinik hastalarına ait örneklerden izole edilmiş, 81'i (% 62) *E.coli*, 39'u (% 30) *K.pneumoniae* ve 10'u (% 8) *Proteus* spp. olarak tanımlanmıştır. Bakterilerin örnek gruplarına dağılımı tablo 1'de, antibiyotik direnç oranları tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** İzole edilen 130 bakterinin örnek gruplarına dağılımı.

Örnek	<i>E.coli</i>	<i>K.pneumoniae</i>	<i>Proteus</i> spp.	Toplam
İdrar	46	13	10	69
Balgam	4	4	-	8
BAL	6	15	-	21
Kan kültürü	8	1	-	9
Yara sürüntüsü	11	2	-	13
Trekeal aspirat	6	4	-	10
Toplam	81	39	10	130

**Tablo 2.** İzole edilen 130 bakterinin antibiyotik direnç oranları [sayı (%)].

Antibiyotik	<i>E.coli</i> (n:81)	<i>K.pneumoniae</i> (n:39)	<i>Proteus</i> spp. (n:10)
Amikasin	32 (40)	5 (13)	0
Gentamisin	33 (41)	10 (26)	4
Ampisilin	68 (84)	37 (95)	7
Aztreonam	50 (62)	14 (36)	2
Sefepim	52 (64)	11 (28)	2
Sefazolin	58 (72)	17 (44)	5
Sefotetan	7 (9)	2 (5)	1
Seftazidim	48 (59)	14 (36)	1
Seftriakson	49 (60)	14 (36)	1
Siprofloksasin	47 (58)	7 (18)	0
Ertapenem	3 (4)	1 (3)	0
İmipenem	1 (1)	1 (3)	0
Levofloksasin	51 (63)	8 (21)	0
Piperasilin-tazobaktam	17 (21)	6 (15)	3
Tobramisin	42 (52)	11 (28)	3
Trimetoprim-sülfametoksazol	47 (58)	12 (31)	3

İmipeneme dirençli 1 *E.coli* ve 1 *K.pneumoniae* suşu ertapeneme de dirençli bulunmuştur. Ayrıca imipeneme duyarlı 2 *E.coli* suşunun daha ertapeneme dirençli olduğu, bu 4 suşun da GSBL ürettiği saptanmıştır. Bu şekilde 130 suşda, ikisi kandan, ikisi trakeal aspirattan izole edilen dörd suşda (% 3) ertapeneme direnç görülmüştür.

Çalışmada saptanan GSBL oranları tablo 3'de gösterilmiştir. Yatan hasta suşlarındaki GSBL pozitifliği ayaktan hasta suşlarına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.02).

**Tablo 3.** İzole edilen bakterilerde GSBL üretimi.

Bakteri	Yatan hasta suşları <sup>x</sup>	Ayaktan hasta suşları <sup>x</sup>	Toplam <sup>x</sup>
<i>E.coli</i>	40/60 (67)	9/21 (43)	49/81 (60)
<i>K.pneumoniae</i>	19/33 (58)	2/6 (33)	21/39 (54)
<i>Proteus</i> spp.	0/5 (0)	0/5 (0)	0/10 (0)
Toplam	59/98 (60)	11/32 (34)	70/130 (54)

<sup>x</sup> GSBL pozitif suş/toplam suş (% GSBL pozitifliği).

## TARTIŞMA

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz pozitif Gram negatif bakterilerin tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de hızla artması karbapenem grubu antibiyotiklerin son yıllarda fazla kullanılmasına sebep olmuştur. Karbapenemlerin bu infeksiyonların tedavisinde artmış kullanım oranı ile ilişkili olarak karbapenemlere dirençli Gram negatiflerin etken olduğu infeksiyonlar, özellikle yoğun bakım ünitelerinde, problem hale gelmiştir. Türkiye'nin 2006 The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) verilerine bakıldığında *E.coli* suşlarında % 33, *K.pneumoniae* suşlarında ise % 43 oranlarında 3. kuşak sefalosporin direnci görülmektedir<sup>(26)</sup>. Mystic çalışmasına göre 2003 yılında GSBL oranı *E.coli* suşlarında % 31, *K.pneumoniae* suşlarında % 48 olarak bildirilmiştir<sup>(10)</sup>. Türkiye'nin 2006 EARSS verilerinde *Paeruginosa* için karbapenem direnci % 33 olarak bildirilmiştir<sup>(26)</sup>. Leblebicioğlu ve ark.<sup>(14)</sup> yoğun bakım ünitelerinde *Paeruginosa* suşlarında karbapenem direncini % 38.7 olarak tespit etmişlerdir. Yıllar içinde GSBL pozitif *E.coli* ve *K.pneumoniae* oranlarının artması ile doğru orantılı olarak artan

karbapenem kullanımı non-fermentatif Gram negatif bakterilerde (*Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp.) panrezistan suşların artmasını tetikleyecek gibi gözükmetedir.

Hastalık kontrol ve önleme merkezinin (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 2004 verilerine bakıldığında 1998-2002 yılları arasında *K.pneumoniae* suşlarında 3. kuşak sefalosporin direncinde % 48 oranında, *P.aeruginosa* suşlarında da karbapenem direncinde % 15 oranında bir artış saptanmıştır<sup>(7)</sup>. Çalışmamızda izole edilen *Enterobacteriaceae* ailesinden 130 suşun % 54'ü GSBL pozitif bulunmuş, hastanemizde GSBL oranının oldukça yüksek olduğu gözlenmiştir. Buna paralel olarak da karbapenem dışındaki antibiyotiklerde yüksek oranda dirence rastlanmıştır. Karbapenem grubundan çalışmış olduğumuz imipenem ve ertapenem in-vitro olarak oldukça etkili bulunmuştur. Ertapeneme 81 *E.coli* suşunun üçünde, 39 *K.pneumoniae* suşunun birinde olmak üzere 130 suşda % 3 oranında direnç bulunmuş, dirençli suşların tümü GSBL pozitif bakteriler olmuştur. GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* ailesi bakteriler ile yapılan benzer çalışmalarda, ertapeneme % 0-10.9 oranında direnç bildirilmiştir<sup>(4,16,18,20)</sup>. Türkiye'de de 2008 yılı içinde bildirilen bir çalışmada GSBL pozitif bakterilerde % 2.5 oranında ertapenem direnci bildirilmiştir<sup>(12)</sup>.

Ertapeneme direnç mekanizması Gram negatif bakteriler içinde yetersiz birikim ve periplazmik aralıkta beta-laktamazlarca hidroliz olarak açıklanmıştır<sup>(24)</sup>. Ertapenemin GSBL pozitif infeksiyonlar dışında farklı klinik kullanımları da bildirilmiştir<sup>(15,25)</sup>. Komplike olmuş intraabdominal infeksiyonların tedavisinde ertapenemin piperasilin-tazobaktam ile karşılaştırıldığı bir çalışmada günlük 1 g/gün ertapenem tedavisi, 3.375 g/6 saat piperasilin-tazobaktam tedavisi ile eşit etkinlikte bulunmuştur<sup>(25)</sup>. Yine orta veya şiddetli diabetik ayak tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada ertapenem tedavisiyle elde edilen klinik yanıtın piperasilin-tazobaktam tedavisine eşit olduğu tespit edilmiştir<sup>(15)</sup>. Brezilya'da yapılan bir çalışmada *Bacteroides fragilis* ve *E.coli*'nin karışık bulunduğu kültür ortamında MİK ve öldürme zamanına göre (time-kill kinetics) ertapenem, piperasilin-tazobaktama oranla daha etkili bulunmuştur<sup>(9)</sup>.

Ertapenemin anti-anaerobik etkinliği piperasilin-tazobaktam, imipenem ve meropeneme eşittir<sup>(2)</sup>.

Ertapenem günde tek doz uygulanmakta ve bu da tedavi maliyetini azaltmaktadır. Ayrıca günde tek doz uygulanması ayaktan tedavi edilen diabetik ayak gibi infeksiyonlarda, osteomyelit gibi uzun tedavi süresi olan infeksiyonlarda uygulama kolaylığı da sağlamaktadır<sup>(18)</sup>. Ertapenemin anti-anaerobik etkinliği yanında, beta-laktamazların çoğuna (TEM, SHV, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz) dirençli olması diğer avantajı olarak görülmekte, bu da antibiyotik kullanım alanlarını genişletmektedir<sup>(2,13)</sup>.

Çalışmamızda ertapenemin GSBL pozitif *Enterobacteriaceae* suşlarına in-vitro olarak oldukça yüksek etkinliğinin olduğu gözlenmiştir. *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp. gibi bakterilerin direnç profillerini, diğer karbapenemlerde olduğu gibi etkileyip etkilemeyeceği kullanımının yaygınlaşmasından sonra yapılacak çalışmalarla somutlaşacaktır. Oldukça etkili ve avantajlı gözlenen ertapenemin diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, doğru endikasyonda, ampirik tedaviden ziyade antibiyogram sonucuna göre etkene yönelik olarak kullanılması, kuşkusuz ilaçtan faydalanma zamanımızı uzatacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Akova M: Dikkat: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) var! ANKEM Derg 2004;18(Ek 2):98-103.
2. Aldridge KE: Ertapenem (MK-0826), a new karbapenem: comparative in vitro activity against clinically significant anaerobes, Diagn Microbiol Infect Dis 2002;44(2):181-6.
3. Azap Kurt Ö, Timurkaynak F, Yapar G, Çağır Ü, Arslan H: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan ve salgılamayan *Escherichia coli*, *Klebsiella* suşlarında ko-trimoksazol, sefepim ve karbapenem duyarlılıkları, Hastane İnfeksiyon Derg 2006;10(3):191-5.
4. Betriu C, Salso S, Sancez A et al: Comparative in vitro activity and the inoculum effect of ertapenem against *Enterobacteriaceae* resistant to extended-spectrum cephalosporins, Int J Antimicrob Agents 2006;28(1):1-5.
5. Bradford P: Extended-spectrum beta-lactamases

- in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important threat, *Clin Microbiol Rev* 2001;14(4):933-51.
6. Bush K, Miller GH: Bactericidal enzymatic resistance: beta-lactamases and aminoglycoside-modifying enzymes, *Curr Opin Microbiol* 1998;1(5):509-55.
  7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): National Nosocoial Infections Surveillance System (NNIS). Antimicrobial resistance ICU surveillance report ([www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/nnis/2004NNISreport.pdf](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/nnis/2004NNISreport.pdf)).
  8. Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Eighteenth Informational Supplement, M100-S18, CLSI, Wayne (2008).
  9. Dos Santos KV, Diniz CG, Cautinho SC et al: In vitro activity of piperacillin/tazobactam and ertapenem against *Bacteroides fragilis* and *Escherichia coli* in pure and mixed culture, *J Med Microbiol* 2007;56(Pt 6):798-802.
  10. Gülay Z: Gram negatif basillerde antibiyotik direnci: 2003-2005 yılında ülkemizdeki durum, "Gür D, Köksal İ, Başustaoglu AC, Gülay Z (eds): 7. Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Program ve Özet Kitabı", s.161-76, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No.54, İstanbul (2006).
  11. Gür D: Toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda beta-laktamazların rolü, *ANKEM Derg* 2006;20(Ek 2):274-7.
  12. Kiremitçi A, Dinleyici EC, Erben N et al: In vitro activity of ertapenem and other carbapenems against extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in a tertiary care center in Turkey, *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(9):1441-9.
  13. Kohler J, Dorso KL, Young K et al: In vitro activities of the potent, broad-spectrum carbapenem MK-0826 (L-749,345) against broad-spectrum beta-lactamase and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(5):1170-6.
  14. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arıkan ÖA et al: Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC), *J Hosp Infect* 2007;65(3):251-7.
  15. Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA: Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicenter trial, *Lancet* 2005;366(9498):1695-703.
  16. Livermore DM, Oakton KJ, Carter MW, Warner M: Activity of ertapenem (MK-0826) versus *Enterobacteriaceae* with potent beta-lactamases, *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(10):2831-7.
  17. Livenmore DM, Sefton AM, Scott GM: Properties and potential of ertapenem, *J Antimicrob Chemother* 2003;52(3):331-44.
  18. Mody RM, Erwin DP, Summers AM et al: Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing organisms, *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007;6:1-6.
  19. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM et al: Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia, *Clin Infect Dis* 2000;30(3):473-8.
  20. Paterson DL, Rossi F, Baquero F et al: In vitro susceptibilities of aerobic and facultative gram negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrob Resistance Trends (SMART), *J Antimicrob Chemother* 2005;55(6):965-73.
  21. Raveh D, Yinnon AM, Broide E, Rudensky B: Susceptibilities of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* to ertapenem, meropenem and piperacillin-tazobactam with and without clavulanic acid, *Chemotherapy* 2007;53(3):185-9.
  22. Reese AM, Frei CR, Burgess DS: Pharmacodynamics of intermittent and continuous infusion piperacillin/tazobactam and cefepime against extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms, *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(2):114-9.
  23. Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A: Extended spectrum beta-lactamases (ESBLs): characterization, epidemiology and detection, *Crit Rev Microbiol* 2004;30(1):25-32.
  24. Shah PM, Isaacs RD: Ertapenem, the first of a new group of carbapenems, *J Antimicrob Chemother* 2003;52(4):538-42.
  25. Solomkin J, Yelin AE, Rotstein OD et al: Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial, *Ann Surg* 2003;237(2):235-45.
  26. The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): Annual report 2006 ([www.rivm.nl/earss](http://www.rivm.nl/earss)).
  27. Thomson KS, Sanders CC: Detection of extended-spectrum beta-lactamases in members of family *Enterobacteriaceae*: comparison of the double disk and three-dimensional tests, *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(9):1877-82.
  28. Wexler HM: In vitro activity of ertapenem: review of recent studies, *J Antimicrob Chemother* 2004;53(Suppl 2):11-21.